

## 金沢大学がん研究所共同研究成果報告書

平成 23 年 4 月 21 日提出

対象研究テーマ：マウスモデルを用いた消化器がんの発がん分子機序に関する基礎研究

研究期間：2010 年 4 月 8 日～2011 年 3 月 31 日

研究題目：スーパークルクミン誘導体を用いた胃がんの治療、予防法の開発に関する基礎的検討

研究代表者：秋田大学大学院医学系研究科 教授 柴田浩行

研究成果の概要：

新規クルクミン誘導体を合成し、抗腫瘍活性を指標にスクリーニングした。GO-Y030, 031, 078 などに強い抗腫瘍活性が認められた。それらは NF- $\kappa$ B を介して COX2 の発現を阻害した。*in silico* の ADME 予想から、*in vivo* における抗腫瘍活性の増強が示唆されたが、GO-Y078 は実際、胃がんの癌性腹膜炎モデルで生存期間の延長を認めた。また、マウスにおける毒性について評価した。胃がんモデルにおける GO-Y031 の抗腫瘍活性について解析を行っている。

研究分野：新規抗腫瘍性薬剤の開発

キーワード：クルクミン、COX2

## 1. 研究開始当初の背景

食用されるウコンに含まれるクルクミンは、多くの癌関連分子を制御する分子標的化合物である。その多機能性と低毒性は抗腫瘍性化合物としてのポテンシャルが高い。しかし、吸収が悪いなど生体内有用性が低く、臨床応用に問題を有する。そこでクルクミンの誘導体を新たに合成し、抗腫瘍活性が増強した化合物をスクリーニングし、臨床応用可能な誘導体の創薬を目指している。これまでに 100 種類近い誘導体をスクリーニングし、新たに数種類の活性が増強された誘導体（スーパークルクミン）を見いだしている。

## 2. 研究の目的

*in vitro* で抗腫瘍活性の増強が認められたスーパークルクミンについて、標的分子制御メカニズムや生体内での抗腫瘍活性について検証を行う。

## 3. 研究の方法

スーパークルクミンの抗腫瘍活性について *in silico* で ADME を予測し、動物モデルを用いた *in vivo* の検証を行う。とくに大島教授らが樹立した胃がんモデルマウス *K19-Wnt1/C2mE* マウスを用いて胃がんの発生、進展に与える影響を解析する。

スーパークルクミンを投与した *K19-Wnt1/C2mE* マウスの胃がんについて免疫組織化学的な解析を行い、標的分子制御が行われているかについて検証する。

スーパークルクミンの安全性についても

併せて評価する。

## 4. 研究成果

GO-Y030, 031, 078 などの誘導体は *in vitro* の抗腫瘍活性の増強が認められ、とくに GO-Y078 は水溶性も改善しており、胃がんの癌性腹膜炎モデルで生存期間の延長を示した。GO-Y030 は NF- $\kappa$ B などの阻害活性を介して COX2 の発現を阻害することが示された。*K19-Wnt1/C2mE* マウスの胃がん抑制については解析中である。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 2 件）

1. Sato A, Kudo C, Yamakoshi H, Uehara Y, Ohori H, Ishioka C, Iwabuchi Y, Shibata H. Curcumin analog GO-Y030 is a novel inhibitor of IKKB that suppresses NF- $\kappa$ B signaling and induces apoptosis. Cancer Sci. 2001, 102, 1045-51.

2. Kochi M, Ichikawa W, Meguro E, Shibata H, Fukui T, Nagase M, Hoshino Y, Takeuchi M, Fujii M, Nakajima T.

〔学会発表〕（計 8 件）

1. 第 107 回日本内科学会総会・講演会, 2010 年 4 月 10 日, ポスター発表, 柴田浩行, 大塚和令, 秋田大学医学部における臨床腫瘍

#### 学教育への取り組み

2. 第15回日本緩和医療学会学術大会, 2010年6月18日, ポスター発表、廣川 誠, 丸山起誉幸, 片寄喜久, 佐藤圭子, 豊島 至, 柴田浩行、医学生に対する悪い知らせのコミュニケーション・スキルの教育とその効果に関する検証
3. 第14回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2010年7月8日, ポスター発表, 近藤久恵, 室井 誠, 山越博幸, 叶 直樹, 柴田浩行, 岩渕好治, 長田 裕之  
2D-DIGEを用いたプロテオーム解析によるクルクミンの標的分子同定
4. 第69回日本癌学会学術総会, 2010年9月24日, 一般口演, Kudo, C., Yamakoshi, H., Sato, A., Ohori, H., Ishioka, C., Iwabuchi, Y., Shibata, H. Novel curcumin analogs have anti-tumor potentials against myeloma cells through the suppression of IRF4/MUM1 function.
5. 第48回日本癌治療学会学術集会, 2010年10月28日, 加藤俊介, 森 隆弘, 柴田浩行, 下平秀樹, 角道祐一, 大塚和令, 高橋 信, 高橋雅信, 大塚久詔, 秋山聖子, 佐々木 徹, 古山美智子, 本間とし子, 原沙絵, 石岡千加史、東北大学病院腫瘍内科のセカンドオピニオン外来の現状と役割
6. 第48回日本癌治療学会学術集会, 2010年10月29日, 本山 悟, 丸山起誉幸, 宇佐美修悦, 大西洋英, 神 万里夫, 眞嶋浩聡, 松橋 保, 安倍 明, 石山公一, 古賀 誠, 柴田浩行, 大塚和令, 比内雄大, 小川純一、秋田大学病院食道癌 Cancer Board の現状と課題
7. 第48回日本癌治療学会学術集会, 2010年10月30日、大塚和令, 南條 博, 宮澤秀彰, 打波 宇, 吉岡政人, 渡辺 剛, 阿部ゆき, 山本雄造, 柴田浩行、個別症例における大腸癌原発巣/転移巣別のEGFRシグナル伝達系遺伝子変異の解析
8. 第135回東北大学加齢医学研究所集談会, 2011年1月28日、工藤千枝子, 山越博幸, 大塚久詔, 佐藤温子, 石岡千加史, 岩渕好治, 柴田浩行、新規クルクミン類縁体による抗腫瘍効果の増強とそのメカニズムの検討

#### 〔図書〕(計4件)

1. 柴田浩行、消化器がん治療最前線—秋田大学医学部の挑戦、秋田魁新報社, 2010.

4. 28.

2. 柴田浩行、消化器がん治療最前線—秋田大学医学部の挑戦 「秋田県消化器がんフォーラム」秋田魁新報社, 2010. 4. 28., pp127-139.
3. 柴田浩行、50音順・商品名でひける治療薬事典 (分担執筆), 総合医学社, 2010. 6. 30.
4. 柴田浩行、EBM がん化学療法・分子標的治療法 2011-2012 (分担執筆), 中外医学社, 2010. 11. 1. pp11-15.

#### 〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

#### 〔その他〕

なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

秋田大学大学院医学系研究科・教授  
柴田浩行

##### (2) 研究分担者

東北大学大学院薬学研究科・教授 岩渕好治  
東北大学大学院薬学研究科・助教 上原芳彦

##### (3) 本研究所担当者

腫瘍遺伝学・教授 大島正伸